

## KLINIKINIS ATVEJIS

### Kelių didelės šeimos narių paveldėtas inkstų necukrinis diabetas

Petras Kaltenis, Augustina Jankauskienė<sup>1</sup>

Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika, <sup>1</sup>Vilniaus universiteto vaikų ligoninė

**Raktažodžiai:** inkstų necukrinis diabetas, paveldėjimas, vaikai.

**Santrauka.** Paveldimasis inkstų necukrinis diabetas – reta liga. Šiame straipsnyje aprašomas trijų vaikų iš 10 susirgusių inkstų necukrinio diabetu. Liga neabejotinai susijusi su X chromosoma, nes susirgo tik berniukai, iš kurių vienas – kito tėvo. Liga pastebėta gana vėlai, kai vaikai buvo 7, 6 ir 5 metų. Tai gali būti išskirtinis atvejis, nes paprastai liga diagnozuojama iki dvejų metų amžiaus. Vyriausiam (dabar 15 metų) broliui dėl didelės poliurijos, hidroureteronefrozės bei šlapimo pūslės hipotonijos ligos pradžioje teko atlikti epicistostomiją, kuri sudarė sąlygas šlapimo organų infekcijai, lėtiniam pielonefritui ir inkstų randėjimui. Jaunesniems broliams urologinės intervencijos nereikėjo, nes jų liga pastebėta ir jie pradėti gydyti kiek anksčiau. Šis atvejis rodo, kad kiekvieno vaiko polidipsiją ir poliuriją būtina tinkamai įvertinti ir imtis reikiamų priemonių šių simptomų priežastiai nustatyti.

#### Ivadas

Inkstų necukrinis diabetas (sin. nefrogeninis necukrinis diabetas) – inkstų negebėjimas koncentruoti šlapimo, kai antidiurezinio hormono koncentracija nesumažėjusi. Jis gali būti pirminis ir antrinis. Antrinio (įgytojo) inkstų necukrinio diabeto priežasčių gali būti daug. Pirmą – tai lėtinis inkstų funkcijos sutrikimas, kurį savo ruožtu gali sukelti įvairūs rizikos veiksniai. Tiesa, tokiais atvejais inkstų kanalėlių funkcijos sutrikimas paprastai nevadinamas necukrinio diabetu, tiesiog poliurijos ir polidipsijos sindromu. Mokslinėje literatūroje dažniausiai minimi įgytojo inkstų necukrinio diabeto rizikos veiksniai yra litis, antibiotikai, vaistai nuo grybelių sukeltų ligų, piktybinių ligų, anti-virusiniai vaistai, taip pat metaboliniai sutrikimai (1). Daug retesnis pirminis (įgimtas, paveldimas) inkstų necukrinis diabetas.

#### Tirtųjų kontingentas ir tyrimo rezultatai

Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Pediatrijos skyriuje tirti trys vienos šeimos vaikai (berniukai) – 15 metų, 10 metų ir 9 metų. Šioje šeimoje auga 10 vaikų: penki – iš pirmosios santuokos ir penki – iš antrosios (žr. genealoginę schemą). Pateikiame ligonių anamnezės ir tyrimų duomenis.

*Ligonis, 15 metų berniukas.* Kai šis jauniausias sūnus iš pirmosios santuokos pradėjo lankyti mokyklą,

motina pastebėjo, kad jis labai daug geria ir šlapinasi. Iš pradžių ji tai siejo su stresu, bet nustačiusi, jog paros diurezė apie 10 litrų, kreipėsi į apylinkės gydytoją. Ištyrus šlapimą paaiškėjo, kad šlapimo santykinis tankis labai mažas. 2000 m. dėl poliurijos vaikas tirtas Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Urologijos skyriuje. Diagnozuotas inkstų necukrinis diabetas, abipusė hidronefrozė, didelė persipildžiusi šlapimo pūslė. Siekiant sumažinti šlapimo organų perkrovą, padaryta epicistostoma, į šlapimo pūslę įstatytas ilgalaikis kateteris. Berniukui kartojosi šlapimo organų infekcijos, kurias pagydzius buvo skiriamas ilgalaikis gydymas nuo ligos atkryčio nitrofurais. 2004–2005 m. žiemą po vaikų nefrologo konsultacijos berniukas pradėtas gydyti hidrochlortiazidu. Šį kartą paguldytas dėl kontrolinio tyrimo ir gydymo korekcijos. Objektivi ligonio apžiūra: berniukas liesokas, tačiau proporcingai išsivystęs (ūgis ir svoris – ties 25 procentile), normaliai bręstantis. Arterinis kraujospūdis – 110/80 mmHg, vidaus organai be pastebimų pokyčių. Kiti tyrimo duomenys pateikiami lentelėje. Toliau gydytas hidrochlortiazidu po 3 mg/kg per parą, papildomai skirta amilorido 5 mg per parą. Diurezė sumažėjo iki 4–6 l per parą. Iš šlapimo pūslės pašalintas kateteris. Rekomenduota reguliariai šlapintis.

*Ligonis, 10 metų berniukas.* Šio vyriausio vaiko iš antrosios santuokos ligos simptomus – poliuriją ir poli-

**Lentelė. Ligonių, 15, 10 ir 9 metų berniukų, laboratorinių tyrimų duomenys**

Rodikliai	15 metų ligonis	10 metų ligonis	9 metų ligonis
Amžius (metais)	15 <sup>5</sup> / <sub>12</sub>	10 <sup>2</sup> / <sub>12</sub>	9
Ūgis (cm)	166	133	126
Svoris (kg)	53	27	22
Lytinio brendimo požymiai (pagal Tanner)	A <sub>3</sub> , P <sub>3</sub>	A <sub>1</sub> , P <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> , P <sub>1</sub>
Inkstų echoskopijos duomenys (DI – dešinysis inkstas, KI – kairysis inkstas)	DI – 106 mm, KI – 102 mm ilgio, kontūrai nelygūs, parenchima išplonėjusi iki 5–6 mm, echogeniškumas padidėjęs; DI geldelė – 12–14 mm, taurelės – 6–12 mm skersmens; pūslėje – liekamojo šlapimo 157 ml	DI=KI, 89–92 mm ilgio, kontūrai lygūs, parenchimos storis – 8–9 mm, geldelės – 16 mm, taurelės – iki 8 mm skersmens	DI=KI, 84–85 mm ilgio, kontūrai lygūs, parenchimos storis ir echogeniškumas normalus, DI geldelė – 8 mm skersmens.
Periferinio kraujo tyrimo duomenys	Er. 5,53×10 <sup>12</sup> /l, Hb 169 g/l, Ht 46,7%, leuk. 7,67×10 <sup>9</sup> /l, ENG 7 mm/val.	Er. 5,23×10 <sup>12</sup> /l, Hb 145 g/l, Ht 42,4%, leuk. 7,38×10 <sup>9</sup> /l, ENG 7 mm/val.	Er. 5,03×10 <sup>12</sup> /l, Hb 141 g/l, Ht 39,1%, leuk. 5,47×10 <sup>9</sup> /l, ENG 5 mm/val.
Šlapimo tyrimo duomenys	Diurezė 4,2 l per parą, sant. tankis <1,005, pH 5,0, balt. nėra, eritr. vidut., leuk. 125/μl, nitr.+	Diurezė 2 l per parą, sant. tankis <1,005, pH 5,0, balt. nėra, eritr., leuk. nėra, nitr.–	Diurezė 3,2 l per parą, sant. tankis <1,005, pH 5,0, balt. nėra, eritr., leuk. nėra, nitr.–
Biocheminių kraujo tyrimų duomenys	K <sup>+</sup> 4,0, Na <sup>+</sup> 137, Ca <sup>2+</sup> 1,11, Cl <sup>-</sup> 99, gliukozė 4,3 mmol/l, kreat. 83 μmol/l, mOsm 279 mmol/kg	K <sup>+</sup> 3,3, Na <sup>+</sup> 137, Ca <sup>2+</sup> 1,15, Cl <sup>-</sup> 97, gliukozė 5,8 mmol/l, kreat. 49 μmol/l, mOsm 279 mmol/kg	K <sup>+</sup> 3,8, Na <sup>+</sup> 134, Ca <sup>2+</sup> 1,13, Cl <sup>-</sup> 95, gliukozė 4,6 mmol/l, kreat. 44 μmol/l, mOsm 272 mmol/kg

dipsiją – motina pastebėjo, kai jam buvo šešeri. Tirtas Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Urologijos skyriuje. Diagnozuotas inkstų necukrinis diabetas, skirtas gydymas hidrochlortiazidu po 25 mg tris kartus per parą. Ligonio būklė pagerėjo, vaikas priaugo svorio, diurezė sumažėjo iki 5–5,5 l per parą. Dabartinio tyrimo duomenys pateikiami lentelėje.

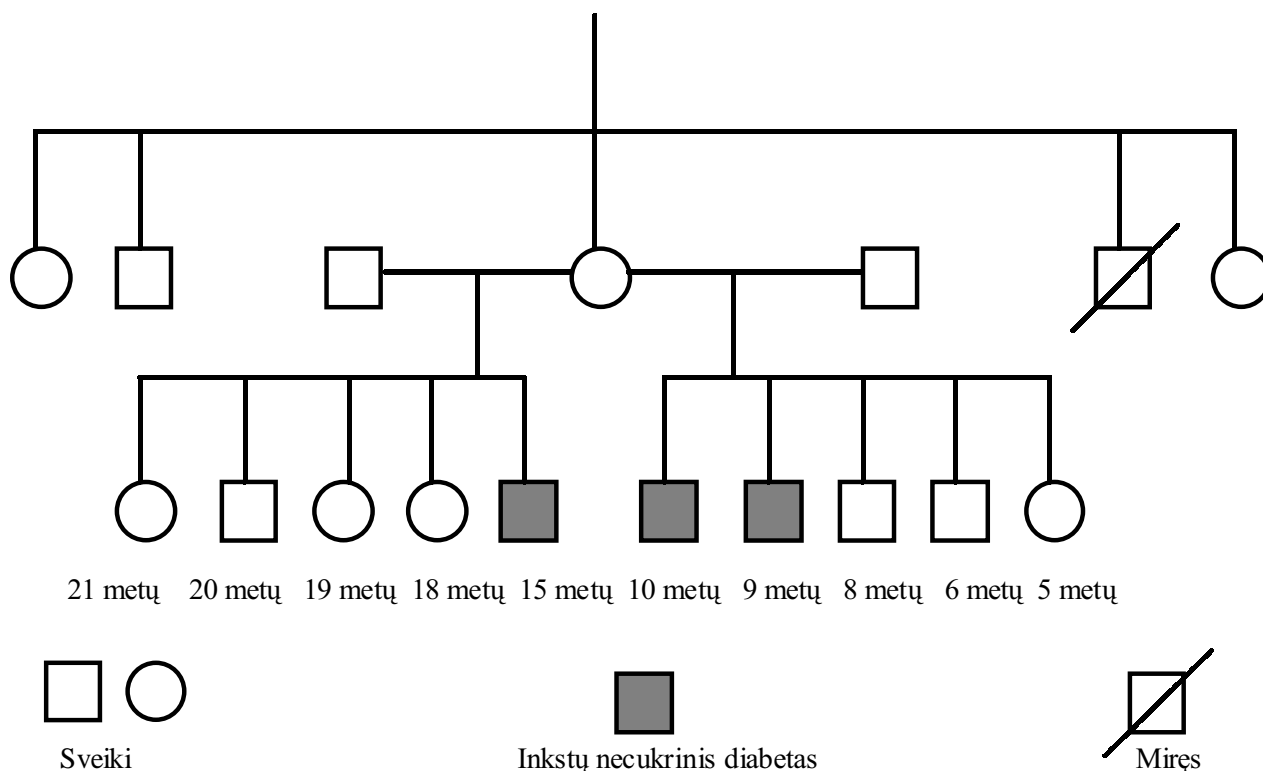
*Ligonis, 9 metų berniukas.* Panašius šio vaiko iš antrosios santuokos ligos simptomus motina pastebėjo, kai jam buvo penkeri. Jis taip pat tirtas Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Urologijos skyriuje. Nustatyta inkstų necukrinio diabeto diagnozė. Pradėjus gydyti hidrochlortiazidu, ligonio būklė labai pagerėjo, paros diurezė sumažėjo maždaug iki 3,5–4,5 litro. Vaikas atsiųstas kontrolinio tyrimo (tyrimo rezultatai pateikiami lentelėje). Baigus tyrimą, visiems trimis broliams papildomai skirta amilorido. Daugiau sergančiųjų šia liga giminėje neužfiksuota. Tiesa, vienas iš motinos brolių mirė būdamas trijų mėnesių, tačiau tiksli mirties priežastis nežinoma.

**Rezultatų aptarimas**

Paveldimas inkstų necukrinis diabetas pirmą kartą aprašytas 1892 m. (2). Tikslus jo dažnumas nežinomas.

Iš literatūros duomenų, kurių nedaug, galima spėti, jog kasmet gimsta keletas sergančių šia liga vaikų iš milijono (3).

Inkstų necukrinis diabetas pasireiškia dėl nepakankamo antidiurezinio hormono (ADH) veikimo inkstuose – surenkamieji latakėliai nereaguoja į vazopresiną. Yra keli genetiniai paveldimo inkstų necukrinio diabeto variantai: susijęs su X chromosoma, autosominis recesyvinis ir autosominis dominantinis. Inkstų necukrinis diabetas, susijęs su X chromosoma (XIND; sin. I tipo inkstų necukrinis diabetas), pasireiškia dėl arginilvazopresino-2 receptorių (*AVPR2*) geno, kuris lokalizuojasi Xq28 chromosomoje, mutacijų (4). XIND sudaro apie 90 proc. paveldimo inkstų necukrinio diabeto atvejų. Jo dažnumas populiacijoje – apie 1 iš 152 tūkst. naujagimių berniukų. Kartais ligos simptomų būna ir mergaitėms. Arginilvazopresinas veikia per trijų potipių receptorių: V1A, V1B ir V2 (5). Inkstuose arginilvazopresinas vandens reabsorbciją daugiausia reguliuoja jungdamasis su V2 receptoriais. Pastarųjų ekspresija selektyviai pasireiškia surenkamųjų latakėlių pagrindinėse ląstelėse. Dažnas mutacijų padarinys – pernašos defektas, t. y. receptoriaus nebūna ląstelės paviršiuje ir ligandas (arginilva-



**Pav. Šeimos genealoginė schema**

zopresinas) negali jo aktyvinti. Būna sutrikęs mutan-  
tinių receptorių, esančių ląstelės paviršiuje, ligando  
atpažinimas arba signalo perdavimas.

Vazopresino receptorių stygius susijęs ne tik su  
inkstais. Sintetinis vazopresino analogas desmopre-  
sinas neveikia ligonių, sergančių paveldimu inkstų  
necukrinio diabetu, vidutinio arterinio kraujospūdžio,  
pulso dažnio, plazmos renino aktyvumo, VIIIc ir von  
Willebrand faktorių, taigi panašių į V2 receptorių gali  
būti ir ne inkstuose (6).

Autosominio (II tipo) inkstų necukrinio diabeto  
priežastis – arginilvazopresino reguliuojamų vandens  
kanalų akvaporino-2 (*AQP2*) geno, esančio 12q13  
chromosomoje, mutacijos (5). Pagal paveldėjimo būdą  
skiriamas autosominis recesyvinis ir autosominis  
dominantinis inkstų necukrinis diabetas. Autosominis  
inkstų necukrinis diabetas sudaro apie 10 proc. šios  
ligos atvejų. Autosominis dominantinis inkstų necukri-  
nis diabetas būna labai retai – žinoma tik keletas  
šeimų. Tėvai ligą perduoda sūnams.

Inkstų necukrinis diabetas kliniškai pasireiškia po-  
lidipsija, poliurija. Ligoniai per parą išgeria 3–5 ir  
daugiau litrų skysčių. Liga gali pasireikšti jau pirmąją  
gyvenimo savaitę – naujagimiai būna neramūs, be  
perstojo verkia, dažnai vemia, blogai valgo. Kartojasi  
dehidracija, hipertermija, obstipacija. Inkstų necukri-  
nis diabetas anksčiau pasireiškia karvės pieno miši-

niais maitinamiems kūdikiams. Ligą sunkina bet kokie  
veiksniai, didinantys skysčių netekimą: karščiavimas,  
viduriavimas, vėmimas. Gali sulėtėti augimas, nes  
daug geriantys ligoniai gauna nepakankamai kalorijų.  
Nuo poliurijos išsiplečia šlapimo takai, gali būti dide-  
lio laipsnio hidroureteronefrozė, išsiplėtusi, hipotoniš-  
ka, neretai ir trabekuliška šlapimo pūslė. Dažnai bū-  
dingas šlapimo nelaikymas naktį ir dieną. Liga daž-  
niausiai diagnozuojama per pirmuosius dvejus gyvenim-  
mo metus.

Inkstų necukriniam diabetui būdingi pakitimai: hi-  
pernatremija, hiperchloremija, padidėjęs kraujo seru-  
mo osmolingumas, sumažėjęs šlapimo santykinis tan-  
kis. Jei vaikas geria daugiau nei 1,5–2 litrus skysčių  
per parą, plazmos osmosinis slėgis rytais prieš valgį  
didesnis nei 305 mosm/l, o šlapimo osmosinis slėgis  
mažesnis nei 200 mosm/l, indikuotina atlikti desmo-  
presino mėginį. 6–8 valandas tiriamiesiems neduo-  
dama gerti, matuojamas šlapimo kiekis, kas valandą  
tiriamas šlapimo osmosinis slėgis. Kai jis daugiau ne-  
didėja, tiriamas plazmos osmosinis slėgis ir suleidžia-  
ma desmopresino. Jei po 30 ir 60 minučių šlapimo  
osmosinis slėgis padidėja ne daugiau kaip 20 proc.,  
tai rodo, kad vaikas serga inkstų necukrinio diabetu  
(4). Jei diagnozė neaiški, galima atsargiai bandyti gy-  
dyti desmopresinu. Jeigu diurezė sumažėja, inkstų ne-  
cukrinį diabetą galima paneigti (4).

Gydant ligoniui skysčių riboti nereikia. Kūdikui duodama gerti kas 2 valandas dieną ir naktį. Maitinama nesūriu maistu. Gydoma tiazidiniiais diuretikais (hidrochlortiazidu po 1–3 mg/kg per parą) kartu su amiloridu arba indometacinu (po 1,5–3 mg/kg per parą), kartais – tolmetinu. Pirmenybė teikiama hidrochlortiazido deriniui su amiloridu, nes jis veiksmingesnis ir sukelia mažiau šalutinių reiškinių (7), be to, mažina hipokalemiją ir alkalozę. Tiazidiniai diuretikai, patekę į surenkamųjų kanalėlių spindį, didina laidumą vandeniui ir gerina jo reabsorbciją (8). Gydant reikia reguliariai tirti inkstų funkciją. Bet kuriuo atveju gydymas ne toks veiksmingas, kaip centrinės kilmės necukrinio diabeto gydymas desmopresinu. Diurezė sumažėja tik iš dalies.

Mūsų stebėtą kelių didelės šeimos narių susirgimą galima laikyti būdingu su X chromosoma susijusiu inkstų necukrinio diabeto atveju. Ryšys su X chromosoma, kurios nešėja – vaikų motina, nekelia abejonių, nes susirgo tik berniukai, vienas iš kurių – kito tėvo. Viena, kas neįprasta – gana vėlyva ligos pradžia, nes liga dažniausiai diagnozuojama per pirmuosius dvejus gyvenimo metus (9). Žinoma, pirmieji ligos simptomai (poliurija, polidipsija) tikriausiai atsirado anksčiau,

tačiau dėl didelės šeimos rūpesčių jie greičiausiai liko nepastebėti arba palaikyti įpročiu. Ankstesnę ligos pasireiškimo pradžią, matyt, rodo ir tai, kad jaunesnių brolių fizinė raida nėra visai patenkinama: 10 metų berniuko ūgis ir svoris – ties 10-ąja procentile; 9 metų – ūgis tarp 10-osios ir 3-osios procentilės, o svoris – ties 3-ąja procentile. Sutrikusi fizinė raida yra žinoma inkstų necukrinio diabeto komplikacija, nes dėl gausaus skysčių vartojimo ligoniai gauna nepakankamai kalorijų. Vyriausiam broliui anksčiau diagnozavus ligą ir pradėjus jį gydyti, galbūt būtų išvengta cistostomijos, kuri neliko be padarinių: sudarė geresnes sąlygas bakterijoms patekti į šlapimo takus ir sukelti pielonefritą, nuo kurio liko inkstų randų.

Vėlyva ligos pradžia gali būti fenotipinė šio atvejo ypatybė, nes daugelio paveldimų ligų pradžios diapazonas platus. Dar neaišku, ar liga neišryškės ir jauniausiems – 8 ir 6 metų berniukams, taip pat tolesnių motinos giminaičių palikuonims. Jų sveikatos būklė turi būti atidžiai stebima.

Aprašytasis atvejis rodo, jog kiekvieno vaiko poliuriją ir poliuriją būtina tinkamai įvertinti ir imtis reikiamų priemonių šių simptomų priežastčiai nustatyti.

## Nephrogenic diabetes insipidus in a large family

Petras Kaltenis, Augustina Jankauskienė<sup>1</sup>

*Department of Children's Diseases, Vilnius University, <sup>1</sup>Vilnius University Children's Hospital, Lithuania*

**Key words:** nephrogenic diabetes insipidus, heredity, children.

**Summary.** Hereditary nephrogenic diabetes insipidus is a rare disease. We describe here three brothers with this disease from a big family consisting of 10 siblings. The case is undoubtedly X-linked because the sufferers are only boys, one of them with a different father. The illness was noticed rather late, namely, at the ages of approximately 7, 6 and 5 years. Possibly, this is a particular characteristic of this family, because the disease is usually diagnosed before the age of two years. In the oldest brother (at present 15 years old) epicystotomy was performed at the time of diagnosis because of polyuria, hydroureteronephrosis and bladder hypotonia; the intervention caused a urinary tract infection leading to chronic pyelonephritis and renal scarring. No urologic intervention was necessary in the younger brothers, because their illness was noticed and treatment started somewhat earlier. This case shows that polydipsia and polyuria should always be assessed properly to disclose their causes.

Correspondence to P. Kaltenis, Department of Children's Diseases, Vilnius University, Santariškių 4, 08406 Vilnius, Lithuania. E-mail: petras.kaltenis@mf.vu.lt

### Literatūra

1. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4): 626-37.
2. McIlraith CH. Notes on some cases of diabetes insipidus with marked family and hereditary tendencies. *Lancet* 1892;2:767-8.
3. Arthus MF, Lonergan M, Crumley MJ, Naumova AK, Morin D, De Marco LA, et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic

- diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(6):1044-54.
4. Bichet DG, Fujiwara TM. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Scriver CR, et al, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. vol. 3. p. 4181-204.
  5. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(10):406-10.
  6. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus M-F, Papukna V, Kortas C, Barjon JN. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino(8-D-arginine) vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988;318:881-7.
  7. Knoers NV, Deen PM. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1146-52.
  8. Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1903-5.
  9. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1958-64.

*Straipsnis gautas 2005 07 04, priimtas 2006 01 31*

*Received 4 July 2005, accepted 31 January 2006*